

# Hyperurikämie: Pathogenese und Therapie

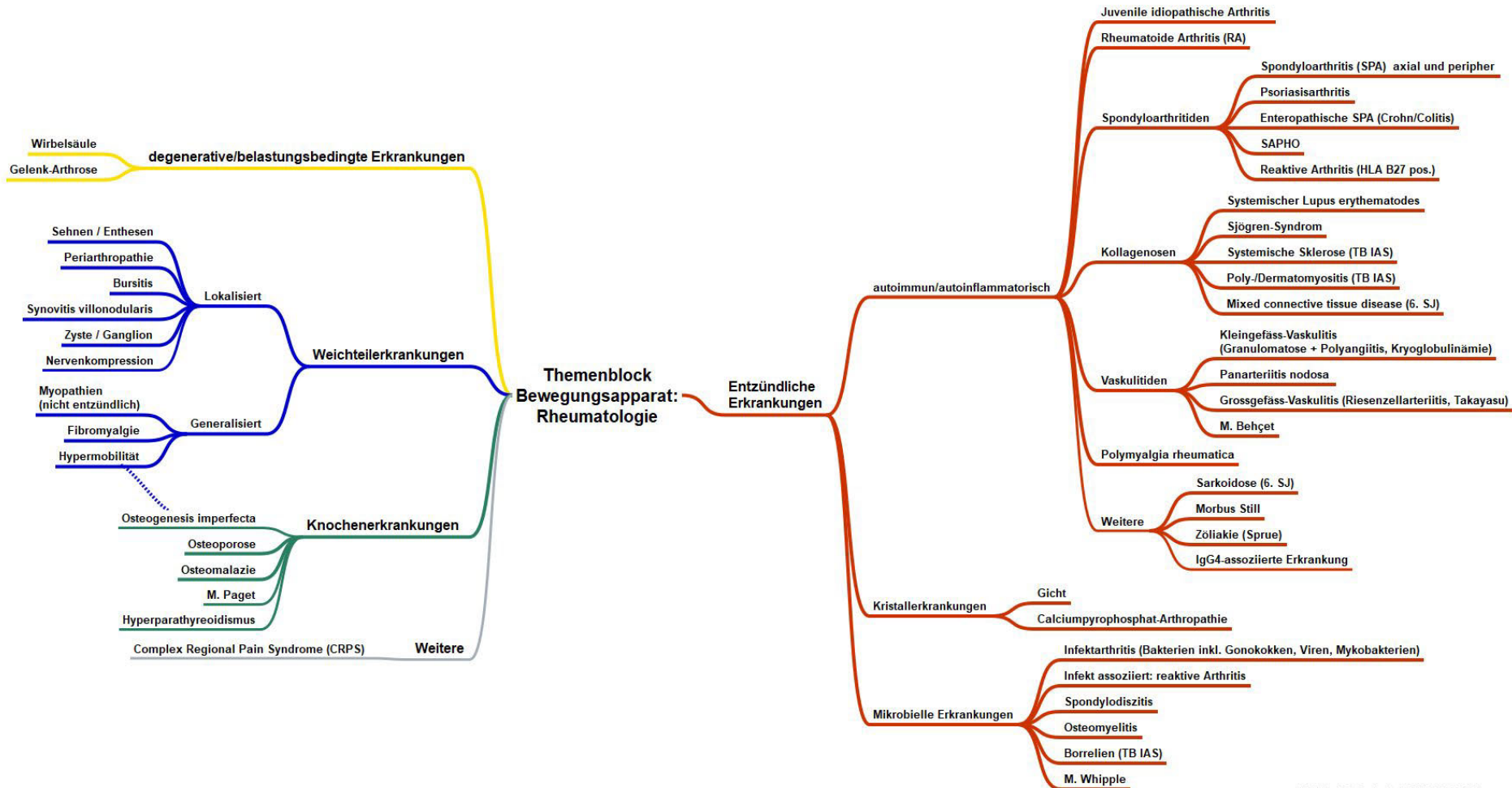
26. Februar 2025

Hanns Ulrich Zeilhofer

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

[zeilhofer@pharma.uzh.ch](mailto:zeilhofer@pharma.uzh.ch)

# Mindmap

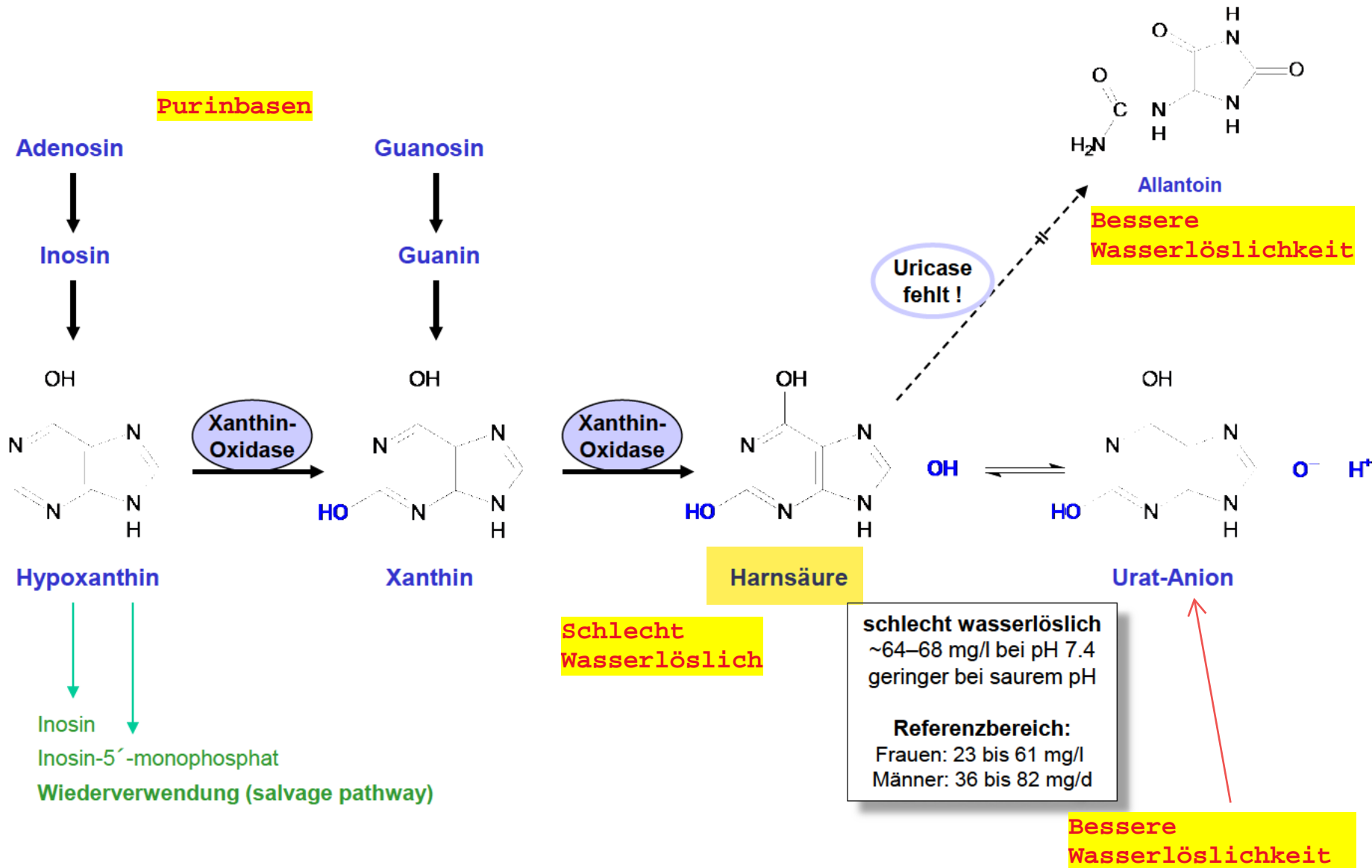


# Lernziele der Lektion

---

- die Pathogenese der Harnsäureausscheidung erklären
- die Pathophysiologie eines akuten Gichtanfalls erklären
- den Unterschied zwischen primärer und sekundärer Gicht erklären
- den Wirkmechanismus der Urikosurika, Uricostatika und Colchicin aufführen sowie die jeweiligen unerwünschten Wirkungen benennen
- die medikamentöse Therapie einer Gichtarthritis beschreiben

# Hyperurikämie und Gicht



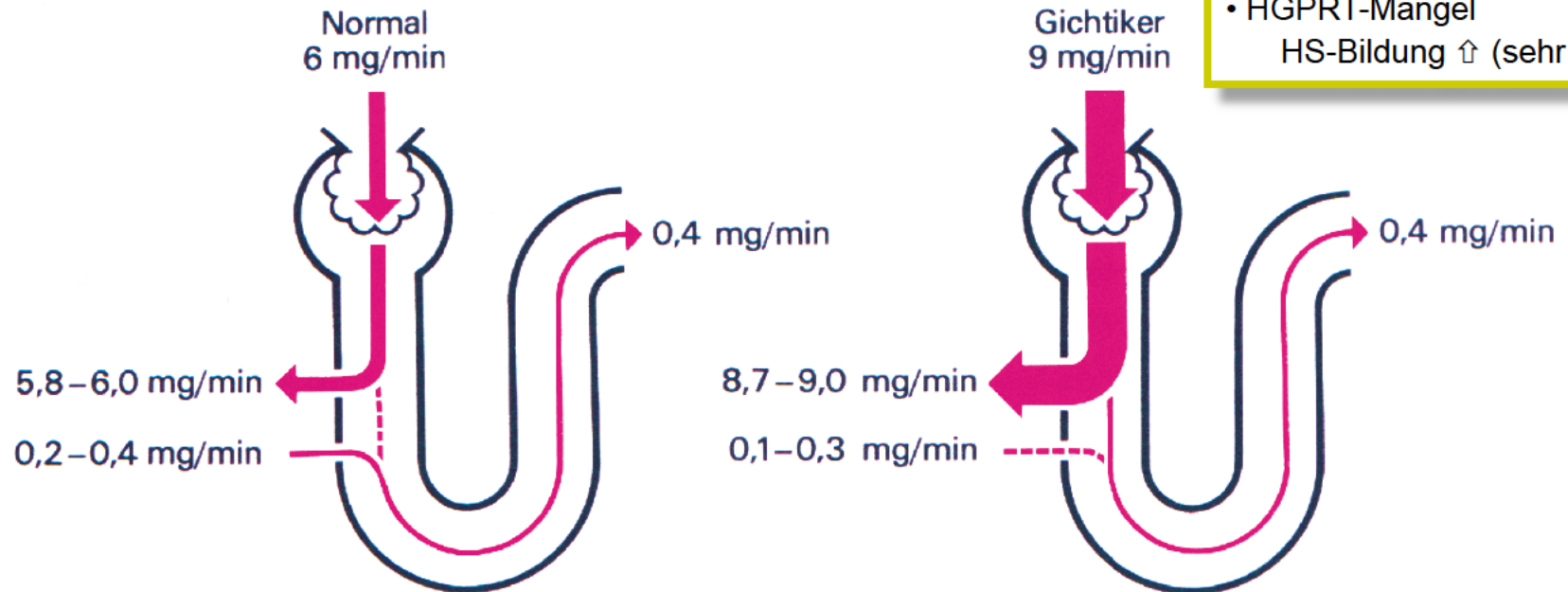
# Harnsäureausscheidung

Elimination der Harnsäure erfolgt über die Niere (70-80%) und über den Darm (20-30%)

Erst bei hohen Konzentrationen werden normale Mengen ausgeschieden

## primäre Gicht

- HS-Sekretion ↓  
polygen (99% der Patienten)
- HGPRT-Mangel  
HS-Bildung ↑ (sehr selten)

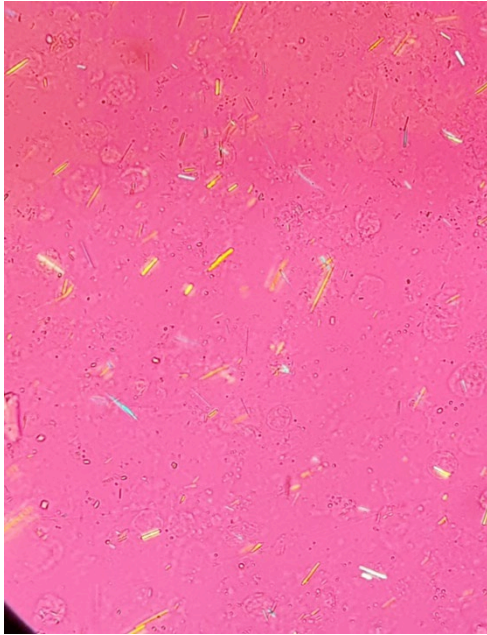


## sekundäre Gicht

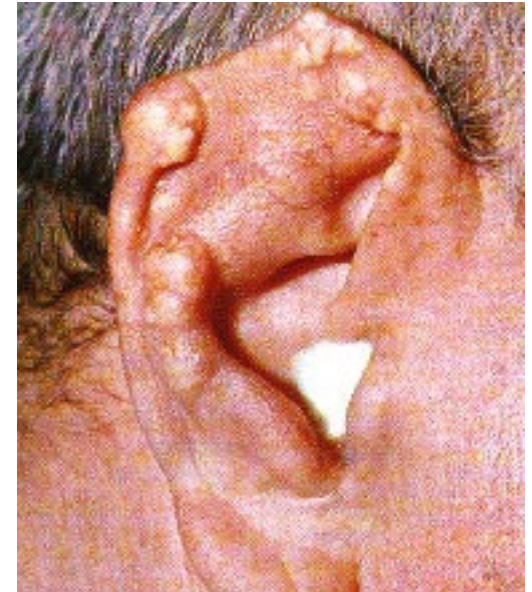
- HS-Bildung ↑  
Tumorerkrankung, Zytostatika
- HS-Sekretion ↓  
Nierenerkrankungen  
Alkohol, Thiazid-Diuretika



# Chronische Gicht



Harnsäurekristalle im Urin/  
Punktion

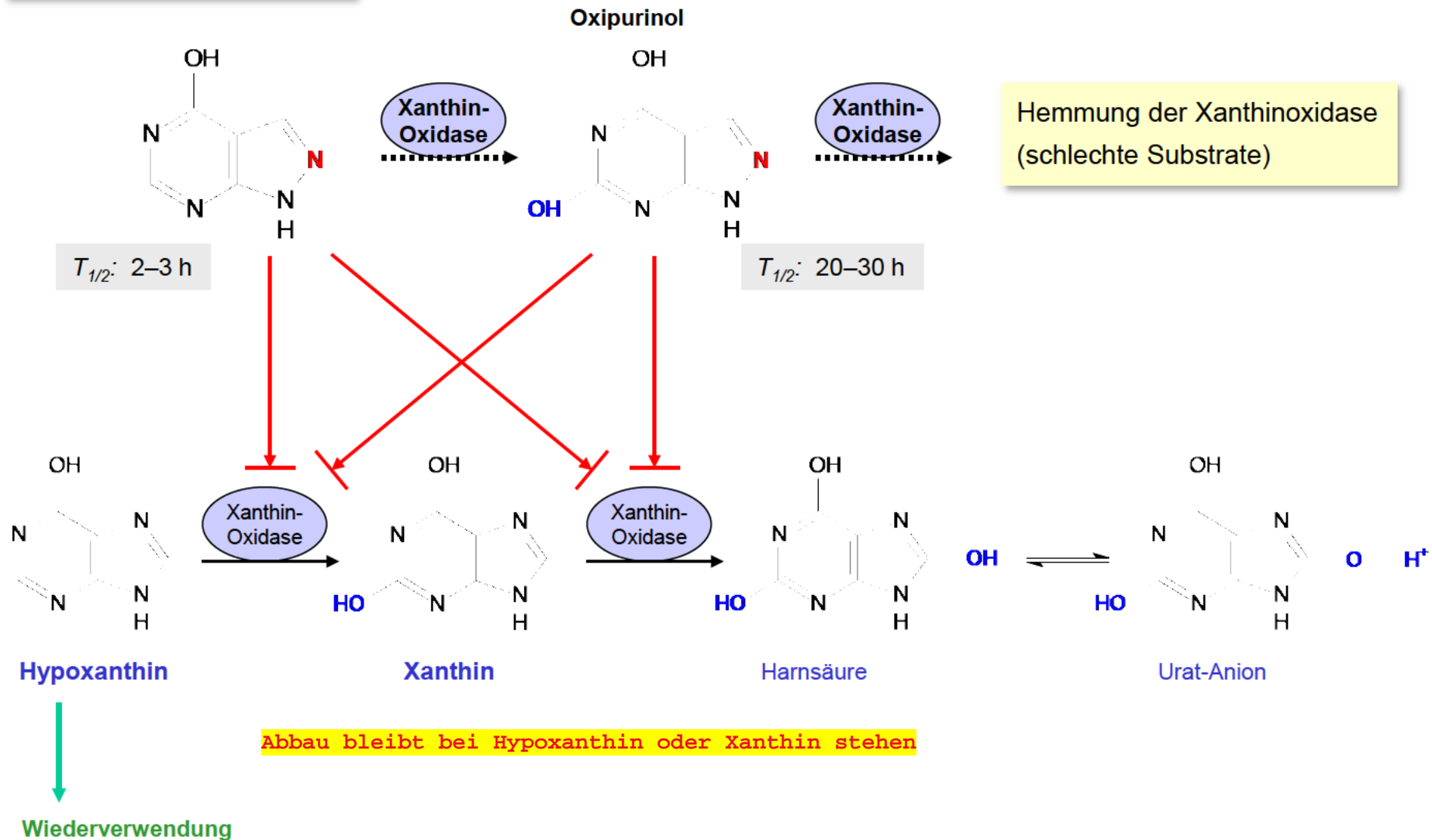


Gicht-Tophi

Schädigung von Gelenken und der Niere

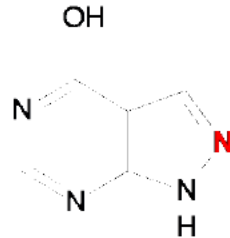
# Intervalltherapie: Urikostatika

Allopurinol



# Intervalltherapie: Urikostatika

Allopurinol



Wirkmechanismus:

Hemmung der Harnsäureproduktion

Nebenwirkungen:

Gichtanfälle zu Therapiebeginn (Prophylaxe mit Colchicin für 3-6 Monate)

(Sekretion in der Niere!)

selten allergische NW (Hautreaktionen, allergische Vaskulitis)

selten Xanthinsteine (Prophylaxe durch Flüssigkeitszufuhr; Urinvolumen > 2l/d)

Lyell Syndrom (Epidermolyse): Patienten mit HLA-B\*58:01:

häufiger bei Patienten aus Afrika und Asien

Relevant, da bei Tumoren Gicht  
vorkommen kann (beides sind  
Zytostatika)

Interaktionen:

CAVE: Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin **CAVE!**

(Dosisreduktion des Zytostatikums um 75% erforderlich)

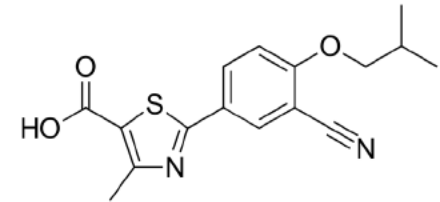
ausserdem Hemmung der Metabolisierung von Cumarinen, Theophyllin, Vidarabin

Verlängerte Halbwertszeit von Probenecid



# Intervalltherapie: Urikostatika

Febuxostat (nicht purinischer Hemmstoff der Xanthinoxidase)



Wirkmechanismus:

Hemmung der Harnsäureproduktion

Pharmakokinetik: Halbwertszeit: 5-8 Stunden (renal und hepatisch eliminiert)

Nebenwirkungen:

Leberfunktionsstörungen (5%), Durchfall, Übelkeit, Hautausschläge

Gichtanfälle zu Therapiebeginn möglich (Prophylaxe mit Colchicin für >6 Monate)

selten Xanthinsteine

Lyell Syndrom (Epidermolyse)

Indikationen:

Hyperurikämie mit Uratablagerungen (Tophi, Gichtarthritis) und Tumorlysesyndrom

Alternative zu Allopurinol bei Unverträglichkeit

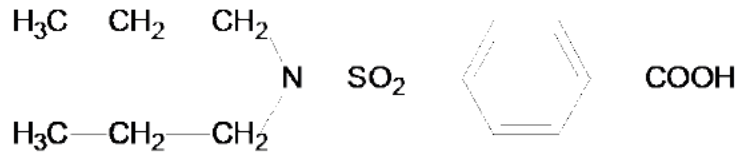
**Reserve für Allopurinol**

Interaktionen: CAVE: Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin (Kombination nicht empfohlen)

# Intervalltherapie der Gicht: Urikosurika

Fördern Ausscheidung der Harnsäure aus der Niere

## Probenecid

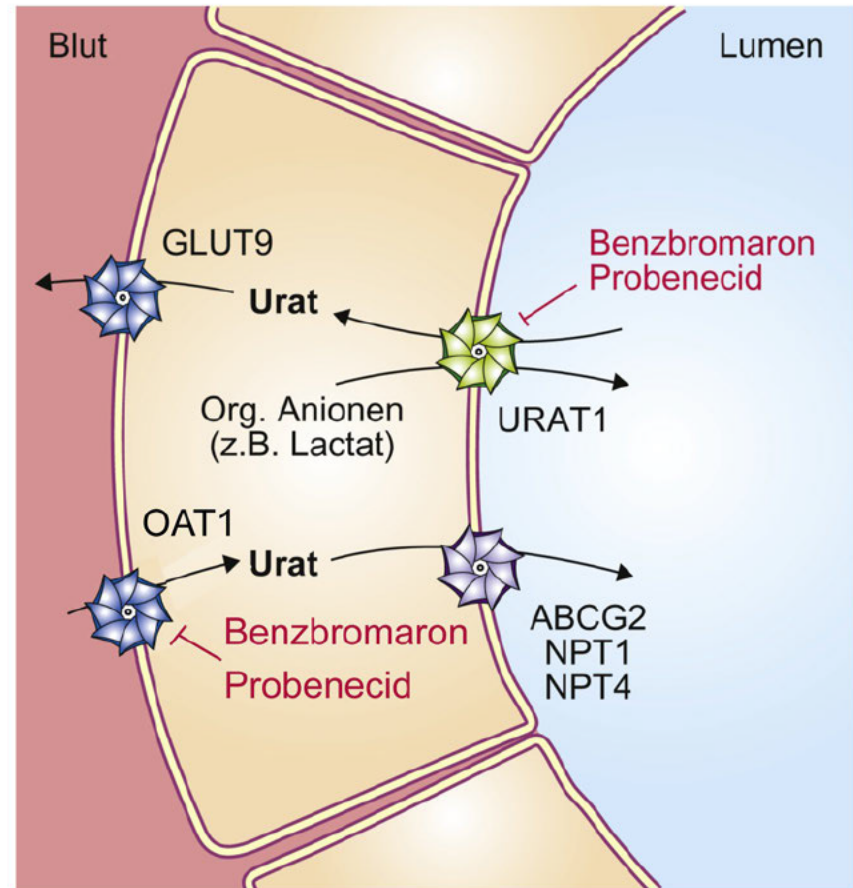


Probenecid (und andere Urikosurika) hemmen den Harnsäuretransporter URAT1 im proximalen Tubulus und so die Harnsäure Rückresorption.

Zu Beginn kann es zu einem Anstieg der Harnsäure Konzentration kommen:

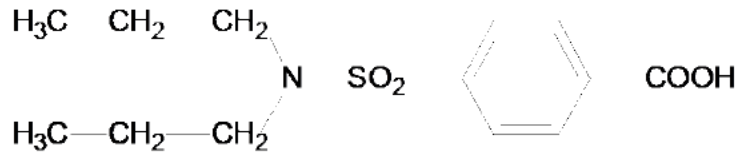
Probenecid hemmt beide wege. Wenn beide komplett gehemmt sind, fließt alles Harnstoff durch den Urin ab (gut)

Zu Beginn der Therapie reagiert aber der OAT1 sensibler und die Harnsäurekonzentration im Blut erhöht sich.



# Intervalltherapie der Gicht: Urikosurika

## Probenecid



Probenecid (und andere Urikosurika) hemmen den Harnsäuretransporter URAT1 im proximalen Tubulus und so die Harnsäure Rückresorption.

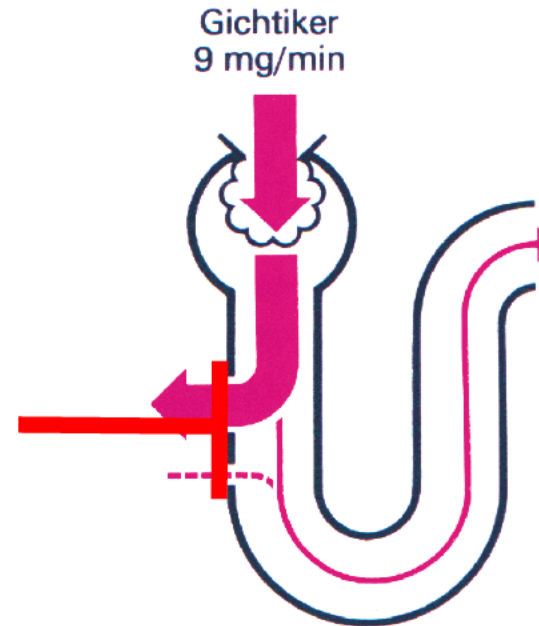
### Gichtanfälle zu Therapiebeginn

(Sekretion über OAT1 empfindlicher als Rückresorption über URAT1)

- > einschleichende Therapie
- > Prophylaxe mit Colchicin

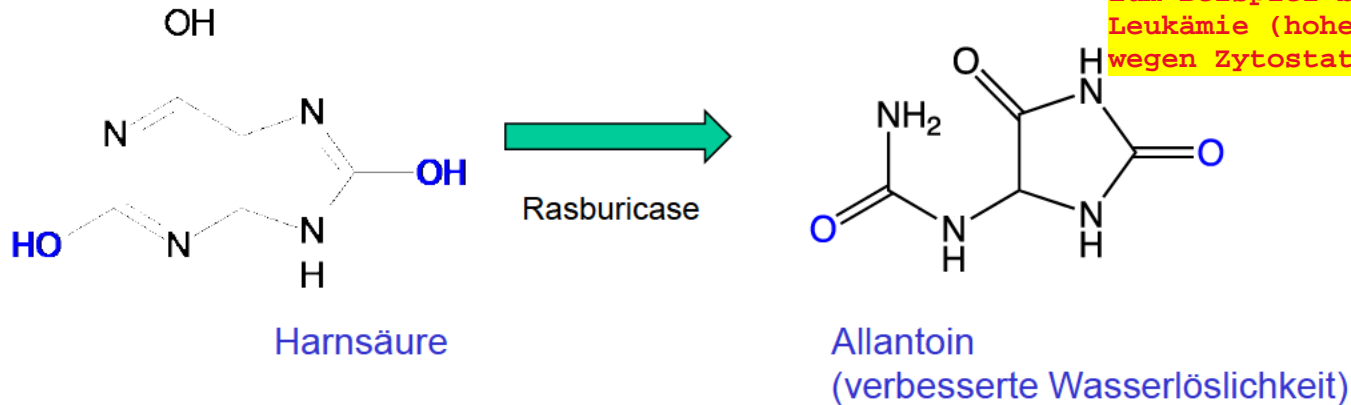
### Uratsteine

- > Prophylaxe durch Alkalisieren des Harns und Flüssigkeitszufuhr
- gastrointestinale und allergische NW



Gichtiker  
9 mg/min

# Akute Hyperurikämie: Rasburikase

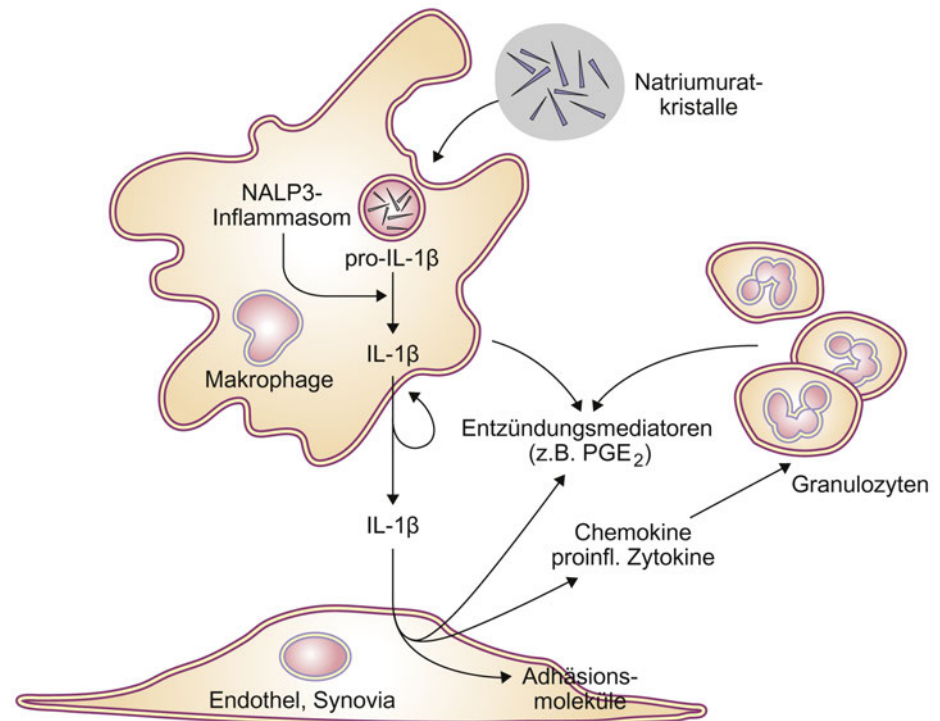
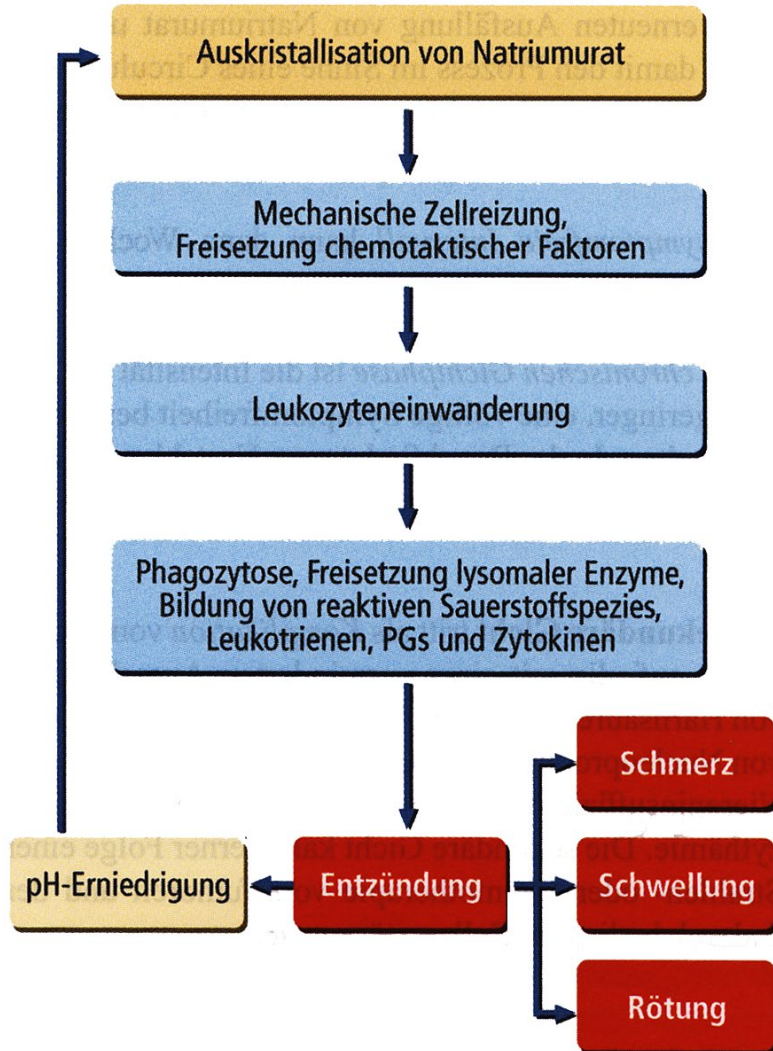


Wirkmechanismus: Bildung eines besser wasserlöslichen Metaboliten

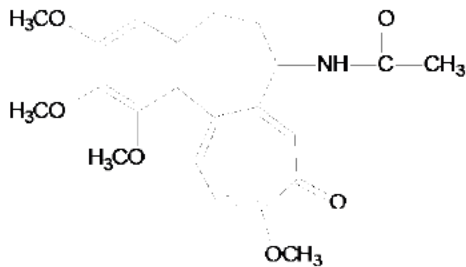
Anwendung: i.v., Prophylaxe und Therapie akuter Hyperurikämie  
zur Vorbeugung von Nierenversagen bei Behandlung von Leukämien

Unerwünschte Wirkungen: Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen,  
allergische Reaktionen

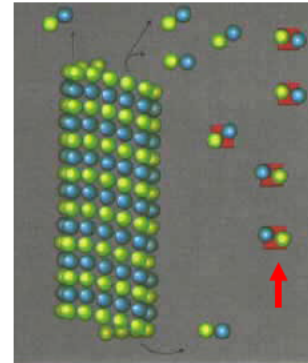
# Akuter Gichtanfall: Pathophysiologie



## Therapie des akuten Gichtanfalls: Colchicin



*Colchicum autumnale*  
Herbstzeitlose



Wirkmechanismus: Bindung an Tubulin, Zerstörung der Mikrotubuli Mitosegift,  
Aufnahme in proliferierende Zellen: Granulozyten, Enterozyten..., aber auch neurotoxische Wirkungen  
und Schädigung der Muskulatur

**Kinetik:**

schnelle Resorption aus dem Darm ( $t_{max}$  : 0.5 – 2 Stunden).

Wirkungseintritt nach Stunden, vollständiges Abklingen der Symptome nach 2-3 Tagen

### Metabolisierung durch Cyp3A4

reduzierte Clearance (bis 50%) bei alkoholischer Leberzirrhose  
und bei Niereninsuffizienz

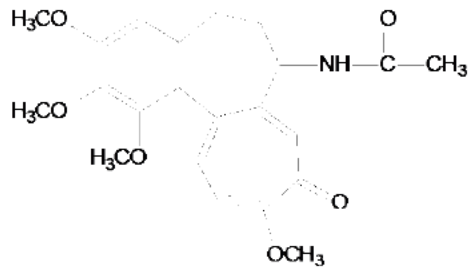
Indikationen:

Akuter Gichtanfall (wirksam bei mindestens 95% aller Patienten)

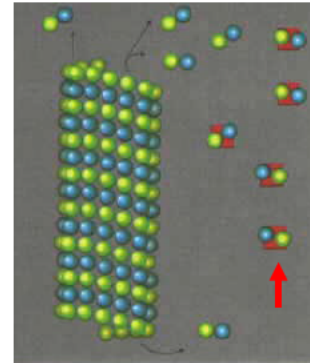
### Prophylaxe bei Beginn einer Therapie mit Urikostatika und Urikosurika



## Therapie des akuten Gichtanfalls: Colchicin



*Colchicum autumnale*  
Herbstzeitlose



### Interaktionen:

Cyp3A4 Hemmer: Clarithromycin (Todesfälle!), Indinavir, Ritonavir, Itraconazol

### P-Glycoprotein Hemmer: Ciclosporin

NW: häufig zum Teil schwere Diarrhoe,  
geringe therapeutische Breite,  
bei Überdosierung tödlich durch Nierenversagen, Myelosuppression, Rhabdomyolyse, neurotoxische Effekte

DO: initial 1 mg, dann mehrmals 0,5 mg  
max. 8 mg / Tag (~20 mg letal !!)

# Therapie des akuten Gichtanfalls: NSAIDs

---

## NSAIDs

Diclofenac, Ibuprofen  
Celecoxib

DO: initial etwa doppelte Menge der  
antirheumatischen Dauerdosierung

## Indometacin

DO: 3x 100 mg (1. Tag)  
danach 3–4x 50 mg / Tag

## Glucocorticoide:

Lokal (intraartikulär);  
Systemisch: Wenn NSAIDs und Colchicin kontraindiziert sind (z.B. bei Niereninsuffizienz)



